

泌尿器科領域における AT-2266 の臨床的検討

岡田敬司・長田恵弘・村上泰秀・勝岡洋治
木下英親・松下一男・河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室

ピリドンカルボン酸系の新経口合成抗菌薬 AT-2266 について臨床的検討を行った。

症例は当院外来受診患者35名であるが、UTI 薬効評価基準に従って効果を判定したのは急性単純性膀胱炎20例、慢性複雑性膀胱炎1例であり、急性単純性膀胱炎5例、急性単純性腎盂腎炎3例と淋菌性尿道炎、急性副睾丸炎各1例については主治医判定を行った。残りの4例については種々の理由で効果判定をせず、副作用の検討のみを行った。

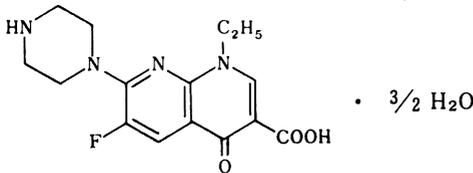
UTI 薬効評価基準に合致する症例のうち、急性単純性膀胱炎では著効16例、有効3例、無効1例と95%の有効率で、慢性複雑性膀胱炎の1例は有効であった。

急性腎盂腎炎3例はいずれも著効、淋菌性尿道炎は著効、急性副睾丸炎は有効であった。細菌学的には43株が検出されたが消失率は100%であった。全35例で副作用は認められず、1日200mg 15日投与の症例では血液検査でも異常を認めていない。

以上のことから本剤は尿路感染症治療に有用と考えられた。また急性単純性膀胱炎に対しては1日200mg 分2投与で十分と考えられた。

AT-2266 はピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌薬で Fig. 1 のような化学構造式で分子量は347.35である。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



本剤はグラム陽性菌をはじめ、緑膿菌やセラチアを含むグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマにも抗菌力を示すとされている。また他の抗菌薬との間に交差耐性を示さず、Nalidixic acid 耐性菌にも有効であるとされている。

今回本剤を使用する機会を得たので、昭和57年1月より8月末までに当院泌尿器科外来を訪れた患者35例に投与し、その安全性と有効性について検討し、若干の考察を加えた。

I. 目的と方法

本剤の尿路性器感染症に対する有効性、有用性、安全性について評価するため、35例の外来患者に投与した。

35例のうちわけは25例が急性単純性膀胱炎、2例は慢性複雑性膀胱炎、2例が慢性複雑性腎盂腎炎である。残りの6例中3例は急性単純性腎盂腎炎で、2例は淋菌性尿道炎、1例が急性副睾丸炎でこれらの症例については主治医による効果判定を行った。しかし慢性複雑性尿路

感染症の3例と淋菌性尿道炎の1例については併用薬剤、検出菌数、効果判定日などからみて効果の判定を差し控え、副作用の検討だけに止めた (Table 1~4)。

本剤の投与量は1日200mg から600mg を分2もしくは分3で投与し、投与期間は主として3~5日であった。効果判定は急性単純性膀胱炎、慢性複雑性尿路感染症ではUTI 薬効評価基準に基づいて行っている。その他の症例では投薬3日後に主治医による効果の判定を行ったが、急性副睾丸炎だけは5日後判定とした。

II. 成績

UTI 薬効評価基準に従って、急性単純性膀胱炎20例に対する成績を Table 5 にまとめた。20例中16例が著効、3例が有効、無効が1例であり、95%の有効率を示

Table 1 Case distribution

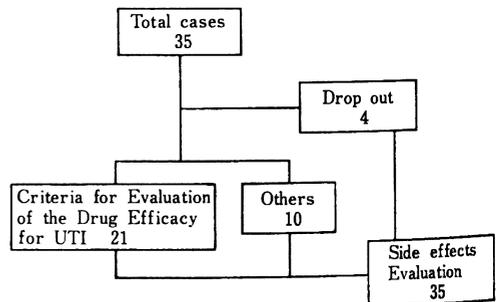


Table 2 Clinical summary of simple UTI cases treated with AT-2266

Case	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
				Dose	Duration			Species	Count	UTI	Dr.	
1	55	F	A. S. C.	100×2	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
2	42	F	A. S. C.	100×2	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
3	32	F	A. S. C.	100×2	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
4	27	F	A. S. C.	100×2	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
5	41	F	A. S. C.	200×2	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
6	60	F	A. S. C.	200×2	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
7	42	F	A. S. C.	200×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
8	16	F	A. S. C.	200×2	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
9	31	F	A. S. C.	200×2	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
10	16	F	A. S. C.	200×2	6	+++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Good	Good	—
						—	+	—	—			
11	60	F	A. S. C.	200×2	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Good	Poor	—
						—	—	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁸			
12	70	F	A. S. C.	100×3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
13	22	F	A. S. C.	100×3	3	+++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			

Table 2 (Continued)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
				Dose	Duration			Species	Count	UTI	Dr.	
14	47	F	A. S. C.	100×3	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
15	55	F	A. S. C.	100×3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
16	21	F	A. S. C.	100×3	4	##	++	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁵	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
17	25	F	A. S. C.	100×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Good	—
						—	—	<i>α-Streptococcus</i>	10 ²			
18	20	F	A. S. C.	100×3	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Good	Good	—
						—	+	—	—			
19	44	F	A. S. C.	200×3	5	++	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁸	Excellent	Excellent	—
						—	—	—	—			
20	20	F	A. S. C.	100×2	3	++	++	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	Poor	Poor	—
						++	++	—	—			
21	20	F	A. S. C.	100×2	3	++	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁸ 10 ²		Good	—
						—	—	—	—			
22	52	F	A. S. C.	100×3	3	++	+	—	—		Good	—
						—	—	—	—			
23	24	F	A. S. C.	100×3	3	+	+	—	—		Good	—
						—	—	—	—			
24	63	F	A. S. C.	100×3	3	+	++	—	—		Good	—
						—	—	—	—			
25	79	F	A. S. C.	100×3	5	++	##	N. E.			Good	—
						—	—	N. E.				

Table 3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AT-2266

Case	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
					Dose (mg × day)	Dura- tion (day)			Species	Count	UTI	Dr.	
1	77	M	C. C. C.	G-6	100 × 2	15	-	†	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸ 10 ⁴	Good	Good	-
			Neurogenic bladder				-	±	-	-			
2	48	M	C. C. C.	G-4	200 × 3	5	-	‡	<i>E. cloacae</i>	10 ⁸	N. E.	-	
			B. P. H.				-	†	-	-			
3	67	F	C. C. P.		200 × 2	14	-	+	-	-	N. E.	-	
			Renal stone				-	-	-	-			
4	34	F	C. C. P.	G-3	200 × 3	5	-	†	<i>E. coli</i>	10 ⁷	N. E.	-	
			V. U. R.				-	†	-	-			

No. 4 : observed on 13 th day

Table 4 Clinical summary of other infection treated with AT-2266

Case	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation	Side effect
				Dose (mg × day)	Dura- tion (day)			Species	Count		
1	20	F	A. S. P.	100 × 3	5	†	†	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	-
						-	-	-	-		
2	26	F	A. S. P.	100 × 3	3	†	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excellent	-
						-	-	-	-		
3	34	M	A. S. P.	200 × 3	3	†	‡	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	-
						-	-	-	-		
4	20	M	Gonococcal urethritis	200 × 3	3	‡	+	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>γ-Streptococcus</i>	+ 10 ⁴ 10 ³	Excellent	-
						-	-	-	-		
5	30	M	Acute epididymitis	200 × 3	5	†	+	<i>S. epidermidis</i> <i>γ-Streptococcus</i> <i>Corynebacterium</i> GPR	10 ³ 10 ³ 10 ³ 10 ³	Good	-
						-	-	-	-		
6	34	M	Gonococcal urethritis	800 × 1	4	†	+	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	‡ 10 ² 10 ³	N. E.	-
						-	-	-	-		

No. 6 : Combined treatment with doxycycline hydrochloride

Table 5 Overall clinical efficacy of AT-2266 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bac- teriuria	Eliminated	16		2						1	19 (95%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (5%)
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		19 (95%)						1 (5%)			Case total 20
Efficacy on pyuria		17 (85%)						3 (15%)			
Excellent					16 (80%)						Overall effectiveness rate 19/20 (95%)
Moderate					3						
Poor (or Failure)					1						

した。残りの5例は細菌数に問題があったが、症状と膿尿の改善度から主治医判定を行ない5例全例とも有効であった。慢性複雑性膀胱炎については *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* の両菌が排除されたが膿尿が少し残ったため有効と判定されている。その他の慢性複雑性尿路感染症では菌数や効果判定日の問題があり主治医判定も行ってない。

急性単純性腎盂腎炎3例に対してはいずれも著効と判定された。また淋菌性尿道炎の1例も著効、急性副睾炎の1例は有効と判定されたが、淋菌性尿道炎の1例は他の抗菌薬を併用したため効果判定を行ってない。

これらの疾患における検出尿中細菌に対する薬剤効果を示したものが Table 6 である。また交代菌を示した

Table 6 Bacteriological response to AT-2266

Isolates	No. of strains	Eradicated	persisted
<i>S. aureus</i>	2	2	
<i>S. epidermidis</i>	7	7	
<i>γ-Streptococcus</i>	2	2	
<i>E. coli</i>	24	24	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
<i>Candida</i> sp.	1	1	
<i>Corynebacterium</i>	2	2	
GPR	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>N. gonorrhoeae</i>	2	2	
Total	43	43(100%)	

ものが Table 7 であり *P. aeruginosa* 1株を含む35株すべてが除菌され、交代菌として *K. pneumoniae*, *α-Streptococcus* 各1株が検出された。

以上の35症例について特に自・他覚的副作用は認められなかった。また1日200mgを15日間投与した慢性複雑性膀胱炎の1例では投与前後に末梢血、血液生化学的検査を施行したが異常を認めていない。

III. 考 察

本剤はピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤であるため、副作用として幼若犬の膝関節障害¹⁾やヒトでの大量投与による尿中結晶析出²⁾、中枢神経系のものと考えられる障害の出現の可能性³⁾がある。本剤の副作用について⁴⁾がまとめたところでは2,516例中117例4.7%に副作用が認められており、1日投与量600mg以上で副作用の発現頻度が多くなっている。最も多く認められるのは消化器系症状で、中でも悪心・嘔気が多く、中枢神経系症状と考えられるものは1.19%に認められているが、重篤なものは少ない。副作用の発現は比較的早期にみられ、大半が投与3日までに症状を認めている。臨床検査値の変動をみた症例数は各項目でばらつきがあるが、異常値への変動は1%以下の症例にすぎないという

Table 7 Strains appearing after AT-2266 treatment

Isolates	No. of strains
<i>α-Streptococcus</i>	1
<i>K. pneumoniae</i>	1
Total	2

われわれの施設での最高投与量は 1 日 600 mg を分 3 で 3 日もしくは 5 日投与した症例が 4 例あり、長期投与では 1 日 200 mg を分 2 で 15 日間投与した症例があるが特に副作用を認めなかった。以上のことから本剤は比較的副作用の少ない薬剤と考えられた。

本剤の吸収排泄については島田⁵⁾がまとめているが、血中ピーク値は 1～2 時間にあると考えられ血中半減時間は 5 時間前後でかなり長い時間血中濃度が保たれる。また尿中回収率は 6 時間で 35% 前後、24 時間までで 60% 前後で、尿中排泄は緩徐につづくと考えられた。抗菌力に関しては三橋⁵⁾がまとめているが、尿路性器感染症で主体となるグラム陰性桿菌では既発売の合成抗菌薬である Pipemidic acid より優れており Norfloxacin とそれほど差がなく、グラム陽性球菌についても同様であるという。

これらのことを考え合わせ、われわれの施設での成績をみると、急性単純性膀胱炎に対しては 1 日 200 mg 分 2 投与でも十分な効果をあげうると考えられ、実際にも 95% の有効率であった。全 20 例中著効 16 例 (80%)、有効 3 例であったが、この有効 3 例中 2 例は膿尿の改善度

に多少問題があったものである。

UTI 薬効評価基準に合致する慢性複雑性尿路感染症は 1 例しかなかったが、*P. aeruginosa* と *S. epidermidis* の両菌種が除菌され、本剤の優れた抗菌力の一端を示したものと考えられる。急性腎盂腎炎、淋菌性尿道炎、急性副睾丸炎は症例数も少ないが、いずれも有効、著効を示しており、本剤は尿路性器感染症の治療に有用であると考えられた。特に急性単純性膀胱炎では血中半減時間、尿中回収率などから考え 1 日 200 mg 分 2 投与で十分な成果があがるのではないかと考えられた。

文 献

- 1) TATUMI H.; H. SENDA, S. YATERA, Y. TAKEMOTO, M. YAMAYOSHI and K. OHNISHI: J. Toxicol. Sci., 3: 357, 1978
- 2) 原田喜男, 花房友行, 森 型: 日本病理学会会誌, 67: 373, 1978
- 3) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: Cinoxacin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy, 28 (S-4): 197~218, 1980
- 4) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: 尿路感染症に対する AB-206 の検討。Chemotherapy, 26 (S-4): 145~149, 1978
- 5) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III。AT-2266, 大阪, 1983

CLINICAL STUDY OF AT-2266 IN THE UROLOGICAL FIELD

KEISHI OKADA, YOSHIHIRO NAGATA, YASUHIDE MURAKAMI,
YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA, KAZUO MATSUSHITA,
NOBUO KAWAMURA and MASAACKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University School of Medicine

A clinical study of a new oral synthetic pyridonecarboxylic acid antibacterial agent, AT-2266, was performed.

Thirty-five patients who visited our outpatient clinic were admitted to the study. The drug efficacy was evaluated according to the Criteria for Evaluation of the Drug Efficacy for UTI in 20 cases of acute uncomplicated cystitis and 1 case of chronic complicated cystitis. The drug efficacy was evaluated by the attending physician in additional 5 cases of acute uncomplicated cystitis, 3 cases of acute uncomplicated pyelonephritis, 1 case of gonorrheal urethritis and 1 case of acute epididymitis. The remaining 4 cases were not evaluated for drug efficacy for a variety of reasons and they were evaluated only for adverse effects.

In acute uncomplicated cystitis, excellent responses were obtained in 16 cases, good in 3 cases and poor in 1 case; the efficacy was 95%. In 1 case of chronic complicated cystitis, the clinical response was good.

The clinical response was evaluated good in 3 cases of acute pyelonephritis, excellent in 1 case of gonorrheal urethritis, and good in 1 case of acute epididymitis. Bacteriologically, a total of 43 strains were eradicated. No side effects were found in 35 cases.

These results suggested that this drug was useful in the treatment of urinary tract infection.